

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-294915

(43)Date of publication of application : 09.11.1993

(51)Int.Cl.

C07C237/22  
 A61K 31/165  
 A61K 31/34  
 A61K 31/40  
 C07C237/24  
 C07C271/22  
 C07C275/42  
 C07D209/18  
 C07D277/66  
 C07D307/81  
 C07D417/04

(21)Application number : 04-129510

(71)Applicant : YAMANOUCI PHARMACEUT  
CO LTD

(22)Date of filing : 21.04.1992

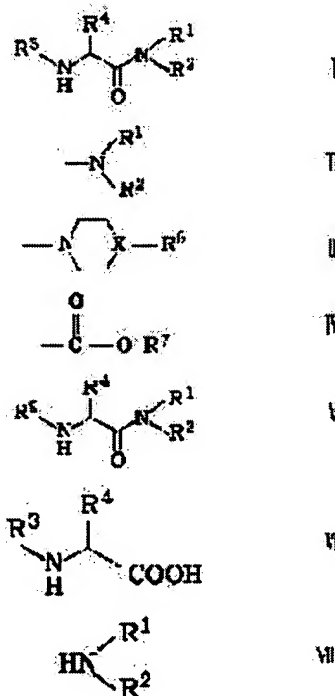
(72)Inventor : MASE TOSHIYASU  
KUBOTA KOICHI  
IMANISHI NAOKI  
TOMIOKA KENICHI

## (54) TACHYKININ ANTAGONISTIC AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a nearly new amide derivative having pharmacological action such as antagonistic action on tachykinin, especially antagonistic action on substance P, neurokinins A and B, its optical isomer and their salts.

CONSTITUTION: The objective tachykinin antagonistic agent comprises an amide derivative of formula I [R<sup>1</sup> is H, alkyl, cycloalkyl, etc.; R<sup>2</sup> is alkyl, A-R<sup>5</sup> (A is single bond or alkylene; R<sup>5</sup> is phenyl, etc.) or formula II or III (X is N or CH; R<sup>6</sup> is H, lower alkyl, phenyl or aralkyl); R<sup>3</sup> is H or formula IV (R<sup>7</sup> is alkyl, phenyl, etc.); R<sup>4</sup> is benzyl, benzhydryl, phenyl, etc.], its optical isomer and their salts, especially among them, a new amide derivative of formula V (R<sup>9</sup> is same as R<sup>3</sup> with conditions attached), its optical isomer and their salts (e.g. N-tert-butoxycarbonyl-L-phenylalanine) as an active ingredient. This compound of formula I is obtained by reacting, e.g. a compound of formula VI or its reactive derivative with a compound of formula VII. This antagonistic agent is effective in treating respiratory diseases, ophthalmopathy, dermatopathy, etc.



## LEGAL STATUS

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-294915

(43) 公開日 平成5年(1993)11月9日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 237/22		7106-4H		
A 6 1 K 31/165	A C F	8413-4C		
31/34	A C H	7252-4C		
31/40	A C G	7252-4C		
C 0 7 C 237/24		7106-4H		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 32 頁) 最終頁に続く

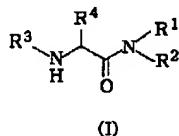
(21) 出願番号	特願平4-129510	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 出願日	平成4年(1992)4月21日	(72) 発明者	間瀬 年康 千葉県松戸市二十世紀が丘丸山町81番地
		(72) 発明者	窪田 浩一 茨城県稲敷郡江戸崎町月出里字下林565-209
		(72) 発明者	今西 直樹 茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ 一筑波 231号
		(72) 発明者	富岡 健一 埼玉県桶川市坂田 1214-76
		(74) 代理人	弁理士 長井 省三 (外1名)

(54) 【発明の名称】 タキキニン拮抗剤

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



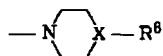
【式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を、R<sup>2</sup>は低級アルキル基又は式-A-R<sup>5</sup>で示される基又は

【化2】



として式

【化3】

で示される基を、R<sup>4</sup>は水素原子又は下式

【化4】



で示される基を、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいベンジル基、ベンズヒドリル基、フェニル基、炭素数3乃至10のアルキル基、シクロアルキルメチル基、シクロアルキル基又は置換基を有していてもよい縮合複素環基置換メチル基を夫々意味する。】で示されるアミド誘導体、その光学異性体及びこれらの塩を有効成分とするタキキニン拮抗剤

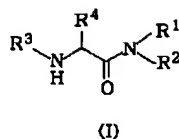
【効果】 喘息、慢性気管支炎等に有用。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



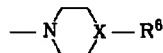
〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を、R<sup>2</sup>は低級アルキル基又は式-A-R<sup>5</sup>で示される基(式中、Aは単結合、直鎖又は分岐のアルキレン基を、R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基、シクロアルキル基又は置換基を有していてもよいベンズヒドリル基を夫々意味する。)、又は

【化2】



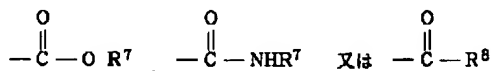
として式

【化3】



で示される基(式中、XはN又はCHを、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を夫々意味する。)を、R<sup>3</sup>は水素原子又は下式

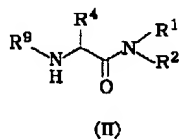
【化4】



で示される基(式中、R<sup>7</sup>は低級アルキル基、架橋されていてもよいシクロアルキル基、架橋されていてもよいシクロアルキル置換アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を、R<sup>8</sup>はR<sup>7</sup>と同一の基又は置換基を有していてもよい縮合複素環基を夫々意味する。)を、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいベンジル基、ベンズヒドリル基、フェニル基、炭素数3乃至10のアルキル基、シクロアルキルメチル基、シクロアルキル基又は置換基を有していてもよい縮合複素環基置換メチル基を夫々意味する。〕で示されるアミド誘導体、その光学異性体及びこれらの塩を有効成分とするタキキニン拮抗剤

【請求項2】 一般式 (II)

【化5】



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を、R<sup>2</sup>は、低級アルキル基又は式-A-R<sup>5</sup>で示される基(式中、Aは単結合、直鎖

2

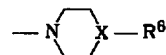
又は分岐のアルキレン基を、R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基、シクロアルキル基又は置換基を有していてもよいベンズヒドリル基を夫々意味する。)、又は

【化6】



として式

【化7】



で示される基(式中、XはN又はCHを、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を夫々意味する。)を、R<sup>9</sup>は水素原子又は下式

【化8】



で示される基(式中、R<sup>7</sup>は低級アルキル基、架橋されていてもよいシクロアルキル基、架橋されていてもよいシクロアルキル置換アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を、R<sup>8</sup>はR<sup>7</sup>と同一の基、又は置換基を有していてもよい縮合複素環基を夫々意味する。但し、R<sup>1</sup>が水素原子、メチル基、又はエチル基であり、かつR<sup>2</sup>がフェニル基、又はハロゲン原子もしくはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいベンジル基であるとき、R<sup>9</sup>はtert-ブトキシカルボニル基以外の基を意味する。)を、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいベンジル基、ベンズヒドリル基、フェニル基、炭素数3乃至10のアルキル基、シクロアルキルメチル基、シクロアルキル基又は置換基を有していてもよい縮合複素環基置換メチル基を夫々意味する。〕で示されるアミド誘導体、その光学異性体及びこれらの塩

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、タキキニン(tachykinins)拮抗作用を有するアミド誘導体を有効成分とするタキキニン拮抗剤に関する。

【0002】

【従来の技術】タキキニンは、10個程度のアミノ酸からなる一群の神経ペプチドである。タキキニンの生理活性作用は、平滑筋収縮、血圧降下、血管透過性亢進など多岐にわたっており、その放出により気管支の収縮や気道の炎症などの気道病変、肥満細胞からのヒスタミンの遊離などを惹起することが知られている。

【0003】タキキニン拮抗剤としていくつかの化合物が報告されているが、そのほとんどがペプチドであり、それらはタキキニン受容体(レセプター)に作用することにより拮抗作用を発現するものである。従来、ほ乳類

3

に存在するタキキニン受容体として、サブスタンスP、ニューロキニンA及びニューロキニンBが知られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の一つの目的は、タキキニン拮抗作用、特にサブスタンスP拮抗作用、ニューロキニンA拮抗作用、ニューロキニンB拮抗作用などの薬理活性を有する新規かつ有用なアミド誘導体、その光学異性体ならびにこれらの塩を提供することである。

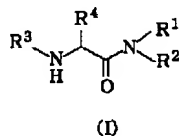
【0005】本発明の他の目的は、ヒトまたは動物におけるタキキニン介在性疾患、例えば、喘息、鼻炎、慢性気管支炎、咳などの呼吸器疾患；結膜炎、春季カタルなどの眼疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、その他の湿疹様皮膚炎などの皮膚疾患；慢性関節リウマチなどの炎症性疾患；過敏性腸症候群などの消化器疾患；疼痛（例えば、糖尿病の神経症、リウマチ性疼痛、片頭痛、頭痛、歯痛、癌性疼痛、各種炎症性疾患に伴う疼痛）などの治療または予防に有用な前記アミド誘導体、その光学異性体またはこれらの塩を有効成分とするタキキニン拮抗剤、特にサブスタンスP拮抗剤、ニューロキニンA拮抗剤またはニューロキニンB拮抗剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、一般式（I）

【0007】

【化9】



【0008】【式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を、R<sup>2</sup>は低級アルキル基又は式-A-R<sup>5</sup>で示される基（式中、Aは単結合、直鎖又は分岐のアルキレン基を、R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基、シクロアルキル基又は置換基を有していてもよいベンズヒドリル基を夫々意味する。）を、又は

【0009】

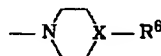
【化10】



【0010】として式

【0011】

【化11】

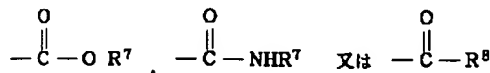


4

【0012】で示される基（式中、XはN又はCHを、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を夫々意味する。）を、R<sup>3</sup>は水素原子又は下式

【0013】

【化12】

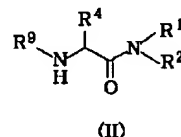


10 【0014】で示される基（式中、R<sup>7</sup>は低級アルキル基、架橋されていてもよいシクロアルキル基、架橋されていてもよいシクロアルキル置換アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を、R<sup>8</sup>はR<sup>7</sup>と同一の基又は置換基を有していてもよい縮合複素環基を夫々意味する。）を、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいベンジル基、ベンズヒドリル基、フェニル基、炭素数3乃至10のアルキル基、シクロアルキルメチル基、シクロアルキル基又は置換基を有していてもよい縮合複素環基置換メチル基を夫々意味する。）で示されるアミド誘導体、その光学異性体又はこれらの塩を有効成分とするタキキニン拮抗剤に関する。

【0015】また、本発明は、一般式（II）

【0016】

【化13】



30 【0017】【式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を、R<sup>2</sup>は、低級アルキル基又は式-A-R<sup>5</sup>で示される基（式中、Aは単結合、直鎖又は分岐のアルキレン基を、R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基、シクロアルキル基又は置換基を有していてもよいベンズヒドリル基を夫々意味する。）を、又は

【0018】

【化14】

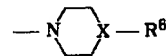


40

【0019】として式

【0020】

【化15】



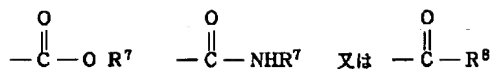
【0021】で示される基（式中、XはN又はCHを、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を夫々意味する。）を、R<sup>9</sup>は水素原子又は下式

50 式

5

【0022】

【化16】



【0023】で示される基（式中、R<sup>7</sup>は低級アルキル基、架橋されていてもよいシクロアルキル基、架橋されていてもよいシクロアルキル置換アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を、R<sup>8</sup>はR<sup>7</sup>と同一の基又は置換基を有していてもよい縮合複素環基を夫々意味する。但し、R<sup>1</sup>が水素原子、メチル基、又はエチル基であり、かつR<sup>2</sup>がフェニル基、又はハロゲン原子もしくはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいベンジル基であるとき、R<sup>8</sup>はtert-ブトキシカルボニル基以外の基を意味する。）を、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいベンジル基、ベンズヒドリル基、フェニル基、炭素数3乃至10のアルキル基、シクロアルキルメチル基、シクロアルキル基又は置換基を有していてもよい縮合複素環基置換メチル基を夫々意味する。】で示されるアミド誘導体、その光学異性体及びこれらの塩に関する。以下、上記一般式（I）および（II）についてさらに詳細に説明する。

【0024】なお、本明細書の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0025】また、R<sup>4</sup>が示す「炭素数3乃至10のアルキル基」とは、上記「低級アルキル基」における炭素数3乃至6のものに加えて、さらにヘプチル基、5-メチルヘキシル基、オクチル基、6-メチルヘプチル基、ノニル基、7-メチルオクチル基、デシル基、8-メチルノニル基等が挙げられる。

【0026】Aが示す「直鎖又は分岐のアルキレン基」としては、炭素数が1乃至12個のアルキレン基が好適であり、具体的には、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、エチルメチレン基、トリメチレン基、プロ

6

ピレン基、2-プロピレン基、プロピルメチレン基、イソプロピルメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、2, 2-ジメチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、エチルメチルエチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基、3, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 3-ジメチルトリメチレン基、2, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 2-ジメチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、1, 1, 2-トリメチルエチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルペンタメチレン基、1, 1-ジメチルテトラメチレン基、2, 2-ジメチルテトラメチレン基、3, 3-ジメチルテトラメチレン基、4, 4-ジメチルテトラメチレン基、1, 1, 3-トリメチルトリメチレン基、1, 1, 2-トリメチルトリメチレン基、1, 1, 2, 2-テトラメチルエチレン基、ヘプタメチレン基、1-メチルヘキサメチレン基、1, 1-ジメチルペンタメチレン基、5, 5-ジメチルペンタメチレン基、オクタメチレン基、1-メチルヘプタメチレン基、1, 1-ジメチルヘキサメチレン基、ノナメチレン基、1-メチルオクタメチレン基、1, 1-ジメチルヘプタメチレン基、デカメチレン基、1-メチルノナメチレン基、1, 1-ジメチルオクタメチレン基、ウンデカメチレン基、1-メチルデカメチレン基、1, 1-ジメチルノナメチレン基、ドデカメチレン基、1, 1-ジメチルデカメチレン基等が挙げられる。

【0027】「シクロアルキル基」や「シクロアルキルメチル基」の「シクロアルキル基」としては、炭素数が3〜8個のものが好適であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等である。「架橋されていてもよいシクロアルキル基」とは、上記「シクロアルキル基」の他、任意の位置で架橋されたビスシクロアルキル基、トリシクロアルキル基を意味する。具体例としては、ビスシクロ〔2, 2, 1〕ヘプチル基、ビスシクロ〔2, 2, 2〕オクチル基、アダマンチル基等が挙げられる。また、「架橋されていてもよいシクロアルキル置換アルキル基」とは、前記炭素数1乃至10のアルキル基の任意の1又は2以上の水素原子が上記「架橋されていてもよいシクロアルキル基」で置換されているものが好適であり、具体的には、架橋されていてもよいシクロアルキル基としてシクロヘキシル基で例示すれば、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、1-シクロヘキシルプロピル基、2-シクロヘキシルプロピル基、3-シクロヘキシルプロピル基等が挙げられる。

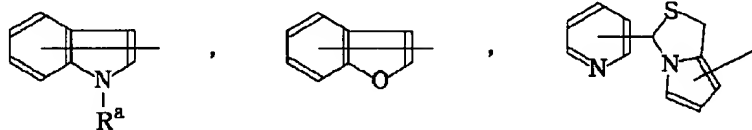
【0028】「アラルキル基」としては、前記「低級アルキル基」の任意の水素原子がアリール基で置換された基が好ましく、具体的にはベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルエチル基、4-フェニルブチル基、3-フェニルブチル基、2-フェニルブチル基、1-フェニルブチル基、2-メチル-3-フェニルプロピル基、2-メチル-1-フェニルプロピル基、1-メチル-3-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルプロピル基、1-エチル-2-フェニルエチル基、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、3-フェニルペンチル基、2-フェニルペンチル基、1-フェニルペンチル基、3-メチル-4-フェニルブチル基、3-メチル-3-フェニルブチル基、3-メチル-2-フェニルブチル基、3-メチル-1-フェニルブチル基、6-フェニルヘキシル基、5-フェニルヘキシル基、4-フェニルヘキシル基、3-フェニルヘキシル基、2-フェニルヘキシル基、1-フェニルヘキシル基、4-メチル-5-フェニルペンチル基、4-メチル-4-フェニルペンチル基、4-メチル-3-フェニルペンチル基、4-メチル-2-フェニルペンチル基、4-メチル-1-フェニルペンチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基、1-(1-ナフチル)エチル基、1-(2-ナフチル)エチル基、3-(1-ナフチル)プロピル基、3-(2-ナフチル)プロピル基、2-(1-ナフチル)プロピル基、2-(2-ナフチル)プロピル基、1-(1-ナフチル)プロピル基、1-(2-ナフチル)プロピル基、1-(1-ナフチル)エチル基、1-(2-ナフチル)エチル基、4-(1-ナフチル)ブチル基、4-(2-ナフチル)ブチル基、3-(1-ナフチル)ブチル基、3-(2-ナフチル)ブチル基、2-(1-ナフチル)ブチル基、2-(2-ナフチル)ブチル基、1-(1-ナフチル)ブチル基、1-(2-ナフチル)ブチル基、2-メチル-3-(1-ナフチル)プロピル基、2-メチル-3-(2-ナフチル)プロピル基、2-メチル-2-(1-ナフチル)プロピル基、2-メチル-2-(2-ナフチル)プロピル基、2-メチル-1-(1-ナフチル)プロピル基、2-メチル-1-(2-ナフチル)プロピル基、5-(1-ナフチル)ペンチル基、5-(2-ナフチル)ペンチル基、4-(1-ナフチル)ペンチル基、4-(2-ナフチル)ペンチル基、3-メチル-4-(1-ナフチル)ブチル基、3-メチル-4-(2-ナフチル)ブチル基、6-(1-ナフチル)ヘキシル基、6-(2-ナフチル)ヘキシル基、5-(1-ナフチル)ヘキシル基、5-(2-ナフチル)ヘキシル基、4-メチル-5-(1-ナフチル)ペンチル基、4-メチル-5-(2-ナフチル)ペンチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等が挙げられる。

\*チル)プロピル基、1-(2-ナフチル)プロピル基、1-メチル-2-(1-ナフチル)エチル基、1-メチル-2-(2-ナフチル)エチル基、4-(1-ナフチル)ブチル基、4-(2-ナフチル)ブチル基、3-(1-ナフチル)ブチル基、3-(2-ナフチル)ブチル基、2-(1-ナフチル)ブチル基、2-(2-ナフチル)ブチル基、1-(1-ナフチル)ブチル基、1-(2-ナフチル)ブチル基、2-メチル-3-(1-ナフチル)プロピル基、2-メチル-3-(2-ナフチル)プロピル基、2-メチル-2-(1-ナフチル)プロピル基、2-メチル-2-(2-ナフチル)プロピル基、2-メチル-1-(1-ナフチル)プロピル基、2-メチル-1-(2-ナフチル)プロピル基、5-(1-ナフチル)ペンチル基、5-(2-ナフチル)ペンチル基、4-(1-ナフチル)ペンチル基、4-(2-ナフチル)ペンチル基、3-メチル-4-(1-ナフチル)ブチル基、3-メチル-4-(2-ナフチル)ブチル基、6-(1-ナフチル)ヘキシル基、6-(2-ナフチル)ヘキシル基、5-(1-ナフチル)ヘキシル基、5-(2-ナフチル)ヘキシル基、4-メチル-5-(1-ナフチル)ペンチル基、4-メチル-5-(2-ナフチル)ペンチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等が挙げられる。

【0029】「置換基を有していてもよい縮合複素環基」は、窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を任意に1乃至4個含有し、その任意の位置に1乃至3個の置換基を有していてもよい縮合複素環基を意味する。好適には下記式で示される基が挙げられる。

【0030】

【化17】



【0031】(式中、R<sup>a</sup>はホルミル基もしくはアセチル基等の低級アルカノイル基、低級アルキル基又は水素原子を示す。尚、結合手はベンゼン環、ヘテロ環のいずれに結合していてもよいことを意味する。)

【0032】一般式(I)または(II)の化合物は、塩を形成するものがあり、それらの塩をも包含する。塩としては、薬学上許容される非毒性のものであり、たとえば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機酸塩およびマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩などの有機酸塩が挙げられる。

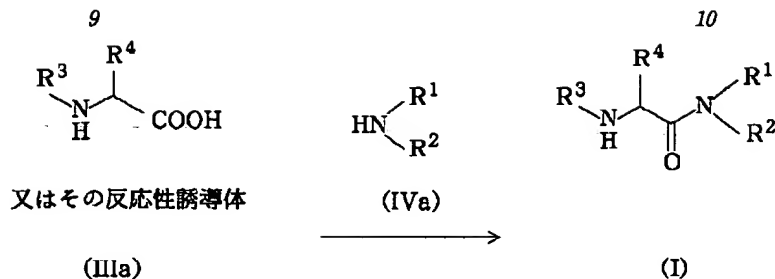
【0033】また、一般式の化合物は、不斉炭素原子に

もつづく光学異性体が存在する。又、本化合物の中にはシクロヘキサン環に基づくシス-、トランス-幾何異性体が存在することがある。一般式の化合物には、これらの異性体の分離されたものおよび混合物を包含する。更に一般式の化合物には、水和物、各種溶媒和物及び結晶多形のもの等が含まれる。

(製造法)一般式(I)または(II)で示される化合物は、つぎの反応式で示される方法によって製造することができる。第1製法

【0034】

【化18】



【0035】(式中の各基の定義は前記と同様)この方法は、一般式(IVa)で示されるアミンと一般式(IIIa)で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体との酸アミド化反応である。一般式(IIIa)のカルボン酸を遊離酸のまま反応させるときは、カップリング試薬の存在下、適当な有機溶媒中で行うのが好ましい。カップリング試薬としては、たとえば、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などが利用できる。

【0036】(IIIa)のカルボン酸の反応性誘導体としては、酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミドの活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸混合酸無水物、p-トルエンスルホン酸混合酸無水物等の混合酸無水物；等が挙げられる。反応は化合物(IIIa)又はその反応性誘導体と化合物(IVa)とをほぼ等モルあるいは一方を過剰量として用い、\*

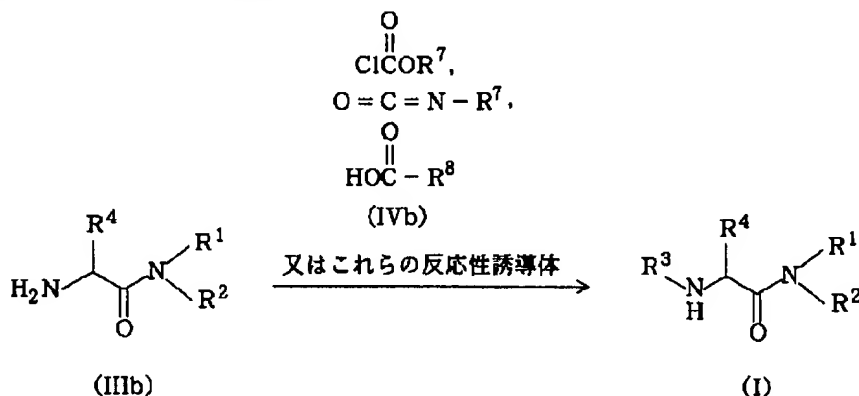
\*反応に不活性な有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、メチレンクロライド、ジクロロエタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等の溶媒中で行われる。

【0037】反応性誘導体の種類によっては反応に際し、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、N, N-ジメチルアニリンや炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基を添加するのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。反応温度は反応性誘導体の種類によって異なり、用いられる反応性誘導体に応じて適宜設定される。反応混合物から、生成物を単離、精製するには、常法による溶媒抽出、濃縮、再結晶、クロマトグラフィー等が適宜もちいられる。

#### 第2製法

【0038】

【化19】



【0039】(式中の各基の定義は前記と同様)本製造法は、一般式(IIIa)で示されるアミンと、一般式(IVb)で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体、或はカルボニル化合物又はその反応性誘導体との縮合反応である。本製法は、第1製法に記載した方法とほぼ同様にして実施可能である。

【0040】(薬理作用)つぎに、一般式の化合物の有用性を示すため、いくつかの代表的な化合物の薬理作用を試験方法と共に示す。

試験方法：サブスタンスP受容体拮抗作用

【0041】ハートレー系雄性モルモット(550-8

50g)を頭部打撲及び脱血により致死させ、回腸を摘出した。長さ約2cmの標本を作製し、95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気させた37℃のTyrode液を含む内容積10mlのMagnus槽内に静置張力1.0gで懸垂した。なお、内因性のアセチルコリン、ヒスタミン、プロスタグランディンの関与を除外するため、アトロピン(5×10<sup>-6</sup>M)、メピラミン(5×10<sup>-6</sup>M)、インドメタシン(5×10<sup>-6</sup>M)を含むTyrode液を用いた。張力が安定した約90分後から、サブスタンスP(10<sup>-8</sup>M)を15分間隔で繰り返し作用させた。サブスタンスPによる収縮高が一定した後、種々

濃度の薬物を加え10分間インキュベートし、再度サブスタンスPを作用させた。薬物を加える直前2回の収縮高をコントロールとし、薬物による抑制率を求めた。薬物の抑制作用曲線から50%抑制率 ( $IC_{50}$ ) をプロビ\*

\* ット法により求めた。結果を表1に示す。

【0042】

【表1】

試験化合物	サブスタンスP拮抗作用 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )	試験化合物	サブスタンスP拮抗作用 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )
実施例 1	5.8	実施例 21	3.4
" 2	5.2	" 23	5.8
" 3	1.8	" 24	4.2
" 4	2.4	" 25	4.5
" 5	1.9	" 26	2.0
" 6	2.0	" 28	0.58
" 7	0.89	" 32	1.8
" 8	2.7	" 33	9.0
" 11	8.0	" 36	1.9
" 12	5.3	" 41	8.4
" 13	7.4	" 42	0.77
" 17	4.9	製造例 1	4.7
" 19	1.3	" 3	2.8
" 20	2.7		

【0043】

【発明の効果】上記一般式 (I) 又は (II) で示される化合物およびその塩は、タキキニン拮抗作用、特にサブスタンスP拮抗作用、ニューロキニンA拮抗作用、ニューロキニンB拮抗作用などの薬理活性を有しているため、タキキニン介在性疾患、例えば、喘息、鼻炎、咳、

慢性気管支炎などの呼吸器疾患；結膜炎、春季カタルなどの眼疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、その他の湿疹様皮膚炎などの皮膚疾患；慢性関節リウマチなどの炎症性疾患；糖尿病の神経症、リウマチ性疼痛、片頭痛、頭痛、歯痛、癌性疼痛、上気道炎等の疼痛など各種疾患に伴う疼痛などの治療または予防に有用



である。

【0044】治療のためにこの発明の化合物(I)又は(II)およびそれらの塩類は、通常使用される有機もしくは無機固体状もしくは液状賦形剤のような製薬学的に許容される担体と混合した医薬製剤の形で使用される。医薬製剤はカプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、経口用液剤、懸濁液、乳剤、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤などの経口、非経口の製剤として調製される。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝液およびその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。化合物(I)又は(II)の投与量は患者の年齢および条件によって変化するが、化合物(I)又は(II)の平均1回投与量約0.1mg, 1mg, 50mg, 100mg, 250mg, 500mg, 1000mgの投与で喘息等の治療に有効である。一般的には0.1mg/個体と約1000mg/個体の間の量を1日当たり投与すればよい。

【0045】例えば、経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。このような固体組成物においては、1種類またはそれ以上の活性物質が、不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルローススフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、また2以上の層の被覆を施してもよい。さらにゼ\*

#### 錠剤

実施例28の化合物	20mg
乳糖	57mg
コーンスターチ	38mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
マグネシウム ステアレート	1mg
総量	120mg

実施例28の化合物20g, 乳糖57g, コーンスターチ38gを均一に混合する。次に10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液40gを加えて湿式造粒する。篩過後、乾燥する。得られた造粒物にマグネシウム ステア

#### カプセル

実施例28の化合物	15mg
結晶セルロース	40mg
結晶乳糖	144mg

\* ラチンのような吸収されうる物質のカプセルとしてもよい。

【0046】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。

【0047】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水がふくまれる。非溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルバート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0048】

【実施例】以下実施例・処方例を掲記し、本発明を詳細に説明する。なお、実施例原料化合物には新規な化合物も含まれており、その入手方法を参考例に示す。また、製造例には、本発明医薬化合物中公知のものの上記の入手方法を示した。

#### (処方例)

#### 【0049】処方例1

レート1gを加えて混合する。7m/m 5.6Rの白糖を用いて打錠し錠剤とする。

#### 【0050】処方例2

マグネシウム ステアレート 1mg

総 量 200mg

実施例28の化合物15g, 結晶セルロース40g, 結晶乳糖144g, マグネシウム ステアレート1gを均一に混合し, カプセル充填機で3号カプセルに充填しカプセル剤とする。

【0051】製造例1

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン5.0g, N-メチルモルホリン1.91g及びメチレンクロライド50mlの混合物に, 氷-メタノール冷却下, クロロ炭酸イソブチル2.57gを加え, -15~-20℃で20分間攪拌した。反応液にN-メチルベンジルアミン2.28gを加え, 室温で一夜攪拌した。反応液にクロロホルム150mlを加え, 水, 5%炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水, 10%クエン酸水溶液, 飽和食塩水で順次洗い, 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーに付し, ヘキサノン-酢酸エチル(6:1)の混液で溶出し, N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド6.42gを得た。同様にして製造例2, 3の化合物を得た。

【0052】製造例2

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-メチル-N-フェニルアミド

【0053】製造例3

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-エチルアミド

上記製造例1~3の化合物は特公平1-287095号公報に記載された公知化合物であると同定された。

【0054】参考例1

3-フェニルプロピルアミン3.0g, ピリジン6ml中溶液に, 無水トリフルオロ酢酸15mlを0℃で滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌したのち溶媒を留去した。残留物をクロロホルムに溶解し, 1規定塩酸水溶液, 水で順次洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去して粗製のN-(3-フェニルプロピル)-トリフルオロアセトアミドを得た。このものとジメチルホルムアミド30mlの溶液を, 水素化ナトリウム(60%分散体)1.8gに0℃で滴下した。反応液を室温で30分攪拌後, さらにヨウ化メチル6.4gを0℃で滴下し, 室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残留物を1規定水酸化ナトリウム水溶液50mlと共に, 室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル層を1規定塩酸水溶液で抽出した。この塩酸層を水酸化ナトリウムで中和し, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去することにより, 黄色油状のN-メチル-N-(3-

フェニルプロピル)アミン2.2gを得た。

【0055】理化学的性状;

核磁気共鳴スペクトル(CDCI<sub>3</sub>中, TMS内部標準)

δ: 1.70~2.05 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.54~2.88 (m, 4H), 7.06~7.40 (m, 5H)

マスペクトル:m/z 149 (M<sup>+</sup>)

以下同様にして参考例2の化合物を合成した

【0056】参考例2

N-メチル-4-フェニルブチルアミン

【0057】理化学的性状;

核磁気共鳴スペクトル(CDCI<sub>3</sub>中, TMS内部標準)

δ: 1.40~1.90 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 7.04~7.39 (m, 5H), 2.50~2.85 (m, 4H)

マスペクトル:m/z 163 (M<sup>+</sup>)

【0058】参考例3

シクロヘキシルアミン2.0g, メチレンクロライド30ml, 水20mlの混合物に, ベンゾイルクロライド1.4gを0℃で滴下し, 室温で4時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加え, メチレンクロライド層を分取し, 1規定水酸化ナトリウム水溶液, 水で順次洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶してN-シクロヘキシル安息香酸アミド1.9gを得た。得られたN-シクロヘキシル安息香酸アミド1.0gのテトラヒドロフラン20ml溶液を水素化リチウムアルミニウム0.28gのテトラヒドロフラン10ml懸濁液に滴下し, 室温で1時間攪拌し, さらに4時間加熱還流した。反応液を0℃に冷却し, 硫酸ナトリウム・10水和物1.6gを加え, 室温で30分攪拌した。さらに反応液に無水硫酸ナトリウムを加え, 室温で30分攪拌した。反応液を濾過し, 濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し, 1規定塩酸水溶液で抽出した。抽出液を水酸化ナトリウムで中和し, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去して, 無色油状のN-ベンジルシクロヘキシルアミン0.85gを得た。

【0059】理化学的性状;

核磁気共鳴スペクトル(CDCI<sub>3</sub>中, TMS内部標準);

δ: 1.00~2.10 (m, 11H), 2.45 (br s, 1H), 3.81 (s, 2H), 7.13~7.46 (m, 5H)

マスペクトル:m/z 189 (M<sup>+</sup>)

以下同様にして参考例4~7の化合物を合成した。

## 【0060】参考例4

N-メチル-5-フェニルベンチルアミン

## 【0061】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub> 中, TMS 内部標準) :

δ : 1.20~1.81 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.48~2.70 (m, 4H), 7.05~7.36 (m, 5H)

マススペクトル: m/z 177 (M<sup>+</sup>)

## 【0062】参考例5

N-メチル-6-フェニルヘキシルアミン

## 【0063】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub> 中, TMS 内部標準) :

δ : 1.20~1.80 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.48~2.70 (m, 4H), 7.10~7.36 (m, 5H)

マススペクトル: m/z 191 (M<sup>+</sup>)

## 【0064】参考例6

N-メチルシクロヘキシルアミン

## 【0065】理化学的性状；

マススペクトル: m/z 127 (M<sup>+</sup>)

## 【0066】参考例7

N-メチル-2-シクロヘキシルエチルアミン

## 【0067】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub> 中, TMS 内部標準) :

δ : 0.9~2.0 (m, 13H), 2.43 (s, 3H), 2.3~2.9 (m, 2H)

マススペクトル: m/z 141 (M<sup>+</sup>)

## 【0068】参考例8

イソブチロフェノン 1.00g とメタノール 30ml の混合物に, メチルアミンの 40%メタノール溶液 5.2\*

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.88	8.17	6.99
実験値	72.00	8.07	7.11

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub> 中, TMS 内部標準)

δ : 1.41 (s, 9H), 1.75 (m, 2H), 2.48~3.35 (m, 9H), 4.78 (m, 1H), 7.10~7.29 (m, 10H)

マススペクトル: m/z 397 ([M+1]<sup>+</sup>)

以下同様にして実施例2~15の化合物を得た。

## 【0072】実施例2

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-メチル-N-フェネチルアミド

## 【0073】理化学的性状；

4g を加え, 65℃ で一夜撹拌した。氷冷下, 反応液に水素化ホウ素ナトリウム 0.766g を加え, 0℃ で1時間撹拌した。反応液の溶媒を留去し, 残留物に酢酸エチルを加え, 飽和食塩水で洗い, 1規定塩酸水溶液で抽出した。抽出液を酢酸エチルで洗い, 炭酸水素ナトリウム, 水酸化ナトリウムを加え, 液性をアルカリ性とし, ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去し, 2, N-ジメチル-1-フェニルプロピルアミン 0.74g を得た。

## 10 【0069】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub> 中, TMS 内部標準) :

δ : 0.76 (d, 3H, J = 7Hz), 0.99 (d, 3H, J = 7Hz), 1.91~1.98 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, J = 7Hz), 7.23~7.27 (m, 3H), 7.31~7.34 (m, 2H)

マススペクトル: m/z 162 ([M-1]<sup>+</sup>)

## 【0070】実施例1

20 N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン 1.0g, N-メチル-3-フェニルプロピルアミン 0.56g, ジメチルホルムアミド 20ml の混合物に, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.51g, 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 0.59g を加え, 室温で15時間撹拌した。反応液に水を加え, 生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルムで溶出し, 無色油状の N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-メチル-N-(3-フェニルプロピル)アミド 1.46g を得た。

## 【0071】理化学的性状；

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.88	8.17	6.99
実験値	72.00	8.07	7.11

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O として)

	N (%)
理論値	6.99
実験値	6.94

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub> 中, TMS 内部標準) :

δ : 1.40, 1.42 (それぞれ s, 合わせて 9H), 2.50~3.00 (m, 6H), 3.20~3.60 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 5.25, 5.37 (それぞれ合わせて 1H, J = 8.0Hz), 7.00~7.30 (m, 10H)

マススペクトル: m/z 383 ([M+1]<sup>+</sup>)

## 50 【0074】実施例3

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラ

【0075】理化学的性状；

ニン N-メチル-N-(4-フェニルブチル) アミド \*

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.73	8.66	6.87
実験値	70.77	8.16	6.68

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準)※マスペクトル: m/z 411 ([M+1]<sup>+</sup>)

【0076】実施例4

δ: 1.20~1.75 (m, 13H), 2.50~  
3.40 (m, 9H), 4.79 (m, 1H), 5.3  
7 (m, 1H), 7.10~7.30 (m, 10H)

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラ

ニン N-メチル-N-(5-フェニルペンチル) アミド

※ 【0077】理化学的性状；

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.55	8.55	6.60
実験値	73.26	8.50	6.47

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準)★9.0), 7.10~7.30 (m, 10H),  
マスペクトル: m/z 425 ([M+1]<sup>+</sup>)

【0078】実施例5

δ: 1.17~1.30 (m, 2H), 1.40, 1.  
41 (それぞれs, 合わせて9H), 1.50~1.6  
5 (m, 4H), 2.53~2.59 (m, 2H),  
2.61, 2.83 (それぞれs, 合わせて3H),  
2.90~3.37 (m, 4H), 4.79 (m, 1  
H), 5.34, 5.38 (それぞれd, 1H, J=★

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラ

ニン N-メチル-N-(6-フェニルヘキシル) アミ  
ド

【0079】理化学的性状；

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.94	8.73	6.39
実験値	73.84	8.87	6.00

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準)☆H, J=8.0Hz), 7.15~7.29 (m, 10  
H)

δ: 1.16~1.35 (m, 4H), 1.39, 1.  
41 (それぞれs, 合わせて9H), 1.53~1.6  
3 (m, 4H), 2.55~2.60 (m, 2H),  
2.63, 2.83 (それぞれs, 合わせて3H),  
2.85~3.35 (m, 4H), 4.78 (m, 1  
H), 5.33, 5.38 (それぞれd, 合わせて1☆

マスペクトル: m/z 439 ([M+1]<sup>+</sup>)

【0080】実施例6

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラ

ニン N-ベンジル-N-イソプロピルアミド

【0081】理化学的性状；

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・1.50H<sub>2</sub>Oとして)

	N (%)
理論値	6.61
実験値	6.48

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準)40◆マスペクトル: m/z 397 ([M+1]<sup>+</sup>)

【0082】実施例7

δ: 0.73~1.61 (m, 15H), 2.83~  
3.10 (m, 1H), 4.11~5.50 (m, 6  
H), 6.95~7.41 (m, 10H)

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラ

ニン N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミド

◆ 【0083】理化学的性状；

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・0.8H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.91	8.40	6.21
実験値	71.90	8.14	6.21

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準)δ: 0.95~1.80 (m, 19H), 3.04  
50 (m, 1H), 4.07 (d, 1H, J=18Hz),

21

22

4. 26 (d, 1H, J=18Hz), 4. 42 (d, 1H, J=14Hz), 4. 55 (d, 1H, J=14Hz), 4. 98 (m, 1H), 5. 25, 5. 39 (それぞれd, 1H, J=8. 0Hz), 7. 00-7. 27 (m, 10H)

マスペクトル: m/z 437 ([M+1]<sup>+</sup>) \*

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75. 65	7. 26	6. 30
実験値	75. 69	7. 33	6. 27

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準)

δ: 1. 40 (s, 9H), 3. 00 (m, 2H), 4. 24 (d, 1H, J=18Hz), 4. 32 (m, 2H), 4. 69 (d, 1H, J=15Hz), 4. 91 (m, 1H), 5. 32 (m, 1H), 6. 80~7. 30 (m, 15H)

マスペクトル: m/z 445 ([M+1]<sup>+</sup>)

【0086】実施例9

N-tert-ブトキシカルボニル-L-β-シクロヘキシルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

【0087】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>Oとして)

	N (%)
理論値	7. 14
実験値	7. 24

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準)

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・0. 25H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75. 26	8. 03	7. 31
実験値	75. 21	7. 97	7. 25

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準)

δ: 1. 11~2. 16 (m, 11H), 2. 65, 2. 85 (それぞれs, 合わせて3H), 3. 00 (d, 2H, J=2. 5Hz, 7. 0Hz), 4. 30 (d, 1H, J=15Hz), 4. 63 (d, 1H, J=15Hz), 5. 20 (m, 1H), 6. 37 (m, ★

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・0. 10H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76. 15	8. 23	7. 10
実験値	76. 00	8. 16	7. 07

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準)

δ: 0. 83~1. 30 (m, 5H), 1. 65~1. 78 (m, 6H), 1. 96~2. 07 (m, 2H), 2. 65, 2. 85 (それぞれs, 合わせて3H), 3. 01 (dd, 2H, J=7. 0Hz, 14Hz), 4. 16, 4. 43 (それぞれd, 合わせて1H, J=14Hz), 4. 39, 4. 57 (それぞれd, 合わせ

\* 【0084】実施例8

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N, N-ジベジルアミド

【0085】理化学的性状;

融点 116-118℃

※準)

δ: 0. 84~1. 98 (m, 22H), 2. 93, 2. 98 (それぞれs, 合わせて3H), 4. 47 (d, 1H, J=15Hz), 4. 69 (d, 1H, J=15Hz), 4. 72 (m, 1H), 5. 10~5. 30 (m, 1H), 7. 20~7. 36 (m, 5H)

マスペクトル: m/z 375 ([M+1]<sup>+</sup>)

【0088】実施例10

N-シクロヘキシルカルボニル-L-フェニルアラニン

N-ベンジル-N-メチルアミド

【0089】理化学的性状;

★1H), 6. 92~7. 38 (m, 10H)

マスペクトル: m/z 379 ([M+1]<sup>+</sup>)

【0090】実施例11

N-シクロヘキシルアセチル-L-フェニルアラニン

N-ベンジル-N-メチルアミド

【0091】理化学的性状;

て1H, J=14Hz), 5. 24 (m, 1H), 6. 28, 6. 38 (それぞれd, 合わせて1H, J=8. 0Hz), 6. 98~7. 32 (m, 10H)

マスペクトル: m/z 393 ([M+1]<sup>+</sup>)

【0092】実施例12

N-(インドール-3-カルボニル)-L-フェニルアラニン

N-ベンジル-N-メチルアミド

【0093】理化学的性状;

融点 96~97℃

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.89	6.12	10.21
実験値	75.69	6.13	10.16

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>中, TMS内部標準) \*H), 7.00~7.40 (m, 14H), 7.75 (brs, 1H), 7.99 (m, 1H), 9.01 (brs, 1H)

δ: 2.73, 2.89 (それぞれs, 合わせて3H), 3.20 (dd, 2H, J=7.0Hz, 13Hz), 4.24, 4.41 (それぞれd, 合わせて10H, J=16Hz), 4.45, 4.68 (それぞれd, 合わせて1H, J=16Hz), 5.49 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.00~7.40 (m, 14H), 7.75 (brs, 1H), 7.99 (m, 1H), 9.01 (brs, 1H)

【0094】実施例13  
N-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド  
【0095】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.71	5.86	6.79
実験値	75.89	6.04	6.78

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>中, TMS内部標準) ※5~7.71 (m, 16H)  
MS: m/z 412 (M+)

δ: 2.66, 2.87 (それぞれs, 合わせて3H), 3.18 (brd, 2H, J=7.0Hz), 4.38 (d, 1H, J=14Hz), 4.68 (d, 1H, J=14Hz), 5.46 (m, 1H), 6.8※  
【0096】実施例14  
N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-(1-フェニルプロピル)-N-メチルアミド  
【0097】

理化学的性状; 元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.70	8.13	7.06
実験値	72.53	8.14	7.08

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>中, TMS内部標準) ★1H), 7.03 (d, 1H, J=7Hz), 7.15~7.28 (m, 9H)

δ: 0.74~0.77, 0.88~0.96 (共にm, 合わせて3H), 1.40, 1.42 (共にs, 合わせて9H), 1.61~1.99 (m, 2H), 2.42, 2.52, 2.60 (それぞれs, s, d (J=8Hz), 合わせて3H), 2.91~3.09 (m, 2H), 4.82~4.88 (m, 1H), 5.41 (d, 1H, J=8Hz), 5.69~5.75 (m, ★  
マススペクトル: m/z 397 ([M+1])  
【0098】実施例15  
N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-(1-フェニル-2-メチルプロピル)-N-メチルアミド  
【0099】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.50	8.37	6.76
実験値	72.50	8.40	6.80

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>中, TMS内部標準) 40 【0100】実施例 16

δ: 0.73~0.95 (m, 6H), 1.34, 1.42 (共にs, 合わせて9H), 2.28~2.30 (m, 1H), 2.38, 2.67 (共にs, 合わせて3H), 2.84~2.95, 3.04~3.08 (共にm, 合わせて2H), 4.74~4.78 (m, 1H), 5.34 (d, 1H, J=11Hz), 5.44 (d, 1H, J=12Hz), 6.92~7.04 (m, 2H), 7.20~7.30 (m, 8H)  
マススペクトル: m/z 410 (M+)  
L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド200mg, 3,3-ジメチルブタン酸104mg, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール151mg, ジメチルホルムアミド10mlの混合物に, 氷冷下, ジシクロヘキシルカルボジイミド231mgを加え, 室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を留去し, 残留物に酢酸エチルを加え, 0℃で1時間攪拌した。不溶物を濾去し, 濾液を水, 5%炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水, 10%クエン酸水溶液, 飽和食塩水で順次洗い, 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去した。残留

25

物をカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)の混液で溶出し、N-(3,3-ジメチルブチリル)-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド135mgを得た。

【0101】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>中、TMS内部標準)：

δ：0.97, 1.01(共にs, 合わせて9H), 2.04, 2.06(共にs, 合わせて2H), 2.64, 2.84(共にs, 合わせて3H), 3.00, 3.03(共にd, 合わせて2H, J=7Hz), 4.19~4.51(m, 2H), 5.11~5.36\*

元素分析値(C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S・0.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	68.89	5.78	11.08	6.34
実験値	68.72	5.66	11.23	6.57

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>中、TMS内部標準)

δ：2.69, 2.86(共にs, 合わせて3H), 3.06~3.22(m, 2H), 4.36~4.41(m, 2H), 4.52~4.68(m, 2H), 5.34~5.40(m, 1H), 6.26(d, 1H, J=4Hz), 6.37, 6.39(共にs, 合わせて1H), 6.50~6.54(m, 1H), 6.93~7.00(m, 1H), 7.16~7.32(m, 9H), 7.51~7.54(m, 1H), 8.54(s, 1H), 8.59~8.61(m, 1H)

マススペクトル:m/z 498([M+2]<sup>+</sup>)

【0104】実施例18

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン

元素分析値(C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.63	8.50	6.22
実験値	74.36	8.38	6.09

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>中、TMS内部標準)：

δ：0.76~0.87(m, 2H), 1.09~1.14(m, 4H), 1.36, 1.41(共にs, 合わせて9H), 1.49~1.64(m, 5H), 2.84~3.09(m, 4H), 4.29, 4.41(それぞれd(J=15Hz), s, 合わせて2H), 4.79~4.92(m, 1H), 5.37~5.49(共にd, 合わせて1H, J=8Hz), 6.99~7.24(m, 10H)

マススペクトル:m/z 450(M<sup>+</sup>)

以下、同様にして実施例19~20の化合物を得た。

【0106】実施例19

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-[ (S)-α-メチルベンジル ]-N-メチルアミド

26

\* (m, 1H), 6.22~6.39(m, 1H), 7.02~7.30(m, 10H)

マススペクトル:m/z 367([M+1]<sup>+</sup>)

【0102】実施例16と同様にして以下の化合物を得た。

実施例17

N-[ (3R)-3-(3-ピリジル)-1H, 3H-ピロロ[1,2-c]チアゾール-7-イルカルボニル ]-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

【0103】理化学的性状；

※ニン548mg, N-シクロヘキシルメチルベンジルアミン350mg, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール349mg, メチレンクロライド10mlの混合物に、氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド231mgを加え、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾過して除き、濾液に酢酸エチルを加え、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)の混液で溶出し、N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-シクロヘキシルメチルアミド483mgを得た。

【0105】理化学的性状；

【0107】理化学的性状；

元素分析値(C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.22	7.91	7.32
実験値	71.95	7.95	7.23

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>中、TMS内部標準)

δ：1.42~1.44(m, 12H), 2.44~2.53(共にs, 合わせて3H), 2.96~3.03(m, 2H), 4.82~4.87, 5.08~5.12, 5.39~5.43, 5.89~5.94(すべてm, 合わせて3H), 7.00~7.30(m, 10H)

マススペクトル:m/z 382(M<sup>+</sup>)

【0108】実施例20

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-[ (R)-α-メチルベンジル ]-N-メチルアミド

ルアミド

【0109】理化学的性状；

元素分析値 ( $C_{21}H_{26}N_2O_3$  0.2  $H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.55	7.94	7.26
実験値	71.56	7.97	7.13

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.28 (d, 3H), 1.41, 1.44 (共に s, 合わせて9H), 2.30, 2.57 (共に s, 合わせて3H), 3.01~3.03 (m, 2H), 4.77~4.82, 5.04~5.08, 5.26~5.28, 5.95~5.98 (すべて m, 合わせて3H), 7.18~7.30 (m, 10H)

マスペクトル:  $m/z$  382 ( $M^+$ )

【0110】実施例21

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン300mg, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール150mg, 酢酸エチル15mlの混液に, 氷冷下4-ベンジルピペリジン170mg, ジシクロヘキシルカルボジイミド230mgを加え, 室温で一夜攪拌した。生じた沈澱物を濾過して除き, 濾液に酢酸エチル50ml, 水30ml, 炭酸水素ナトリウム1gを加え, 激しく攪拌した。有機層を取り水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチル5mlを加え, 不溶物を濾過して除き, 濾液を減圧下に濃縮し, 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, トルエン-酢酸エチル=9:1の混液で溶出して4-ベンジル-1-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル)ピペリジン360mgを得た。

【0111】理化学的性状；

元素分析値 ( $C_{21}H_{26}N_2O_3$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.90	8.11	6.63
実験値	73.61	8.21	6.68

マスペクトル:  $m/z$  422 ( $M^+$ )

以下同様にして実施例22~27の化合物を得た。

【0112】実施例22

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-イソブチル-N-メチルアミド

【0113】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 0.80 (dd, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.7~1.9 (m, 1H), 2.72, 2.84 (各々 s, 合わせて3H), 2.60~3.20 (m, 4H), 4.83 (q, 1H), 5.35 (t, 1H), 7.10~7.30 (m, 5H)

マスペクトル:  $m/z$  335 ( $[M+1]^+$ )

【0114】実施例23

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラ

ニン N-シクロヘキシル-N-メチルアミド

【0115】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.40 (s, 9H), 0.8~1.8 (s, 10H), 2.46, 2.74 (各々 s, 合わせて3H), 2.96 (t, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.82 (dd, 1H), 5.43 (br, 1H), 7.1~7.3 (m, 5H),

マスペクトル:  $m/z$  361 ( $[M+1]^+$ )

【0116】実施例24

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラ

ニン N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミド

【0117】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 0.7~0.9 (m, 2H), 1.0~1.25 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.42~1.56 (m, 2H), 1.65 (br s, 4H), 2.71, 2.84 (各々 s, 合わせて3H), 2.9~3.2 (m, 4H), 4.82 (dt, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.1~7.4 (m, 5H)

マスペクトル:  $m/z$  375 ( $[M+1]^+$ )

【0118】実施例25

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラ

ニン N-(2-シクロヘキシルエチル)-N-メチルアミド

【0119】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 0.8~1.0 (m, 2H), 1.0~1.4 (m, 5H), 1.4 (s, 9H), 1.6~1.7 (m, 6H), 2.61, 2.84 (各々 s, 合わせて3H), 2.9~3.4 (m, 4H), 4.78 (dd, 1H), 5.37 (dd, 1H), 7.1~7.4 (m, 5H)

マスペクトル:  $m/z$  388 ( $M^+$ )

【0120】実施例26

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラ

ニン N-シクロヘプチルメチル-N-メチルアミド

【0121】理化学的性状；

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.0~2.0 (m, 13H), 1.41 (s, 9H), 2.69, 2.83 (各々 s, 合わせて3H), 2.8~3.3 (m, 4H), 4.78 (dd, 1H), 5.2~5.4 (br, 1H), 7.0~7.4 (m, 5H)

マスペクトル:  $m/z$  389 ( $[M+1]^+$ )

【0122】実施例27

1-ベンジル-4-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル)ピペラジン ヘミフマレート

【0123】理化学的性状；



核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
 $\delta$ : 1.31 (s, 9H), 2.0~2.3 (m, 4H), 2.7~2.9 (m, 2H), 3.2~3.5 (m, 6H), 4.57 (dd, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.0~7.4 (m, 10H)  
 13.1 (br, 1H)  
 マススペクトル: m/z 424 ([M-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>] + 1)<sup>+</sup>

## 【0124】実施例28

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン 10  
 ニン4.0g, N-メチルモルホリン1.66ml, 及び  
 テトラヒドロフラン80mlの混合物に、氷-メタノ\*

理化学的性状; 元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.7H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.56	7.36	6.13
実験値	73.46	7.13	6.13

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>中, TMS内部標準):

$\delta$ : 1.37, 1.43 (共にs, 合わせて9H), 2.57, 2.67 (共にs, 合わせて3H), 3.02 (d, 2H, J=8Hz), 4.79~5.43 (m, 2H), 6.85~7.42 (m, 15H)

マススペクトル: m/z 445 ([M+1]<sup>+</sup>)

以下、同様にして実施例29~36の化合物を得た。

## 【0126】実施例29

N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン  
 N-ベンジル-N-メチルアミド

## 【0127】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.60	6.51	6.96
実験値	74.36	6.53	6.84

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
 $\delta$ : 2.59, 2.77 (共にs, 合わせて3H), 3.00~3.11 (m, 2H), 4.26, 4.62 (共にd, 合わせて2H, J=14Hz), 4.93~5.10 (m, 3H), 6.37 (d, 2H, J=9Hz), 6.92~6.94, 7.00~7.02 (共にm, 合わせて2H), 7.12~7.28 (m, 13H)

マススペクトル: m/z 403 ([M+1]<sup>+</sup>)

## 【0128】実施例30

N-tert-ブトキシカルボニル-DL-フェニルグリシン N-ベンジル-N-メチルアミド

## 【0129】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.40	7.49	7.71
実験値	69.36	7.29	7.62

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS内部標準)

\*一ル冷却下, クロロ炭酸イソブチル2.06gを加え, -15~-20℃で20分間攪拌した。反応液にN-メチルベンズヒドリルアミン2.97gとテトラヒドロフラン10mlの混合物を加え, 室温で2時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し, 残留物に酢酸エチルを加え, 水, 飽和食塩水で洗い, 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーに付し, ヘキサン-酢酸エチル (5:1) の混液で溶出し, N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンズヒドリル-N-メチルアミド4.95gを得た。

## 【0125】

$\delta$ : 1.41 (s, 9H), 2.80, 2.87 (共にs, 合わせて3H), 4.38~4.61 (m, 2H), 5.42~5.70 (m, 1H), 6.08 (d, 1H, J=8Hz), 7.09~7.44 (m, 10H),

マススペクトル: m/z 354 (M<sup>+</sup>)

## 【0130】実施例31

N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリン N-ベンジル-N-メチルアミド

## 【0131】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	66.35	8.85	8.60
実験値	66.17	8.78	8.44

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.96 (dd, 6H), 1.43, 1.45 (共にs, 合わせて9H), 1.95~2.04 (m, 1H), 2.90, 3.02 (共にs, 合わせて3H), 4.56~4.59 (m, 2H), 7.24 (t, 1H, J=14Hz), 7.19~7.36 (m, 5H),

マススペクトル: m/z 321 ([M+1]<sup>+</sup>)

## 【0132】実施例32

40 N-tert-ブトキシカルボニル-L-ホルミル-L-トリプトファン N-ベンジル-N-メチルアミド

## 【0133】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.2H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	68.38	6.75	9.57
実験値	68.26	6.82	9.36

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.39, 1.44 (共にs, 合わせて9H), 2.68, 2.88 (共にs, 合わせて3H), 3.03~3.13 (m, 2H), 4.25~4.51 (m,

31

2H), 5.03~5.04 (m, 1H), 5.39, 5.52 (共にd, 合わせて1H,  $J=8\sim9\text{Hz}$ ), 6.93~7.68 (m, 8H), 8.37 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.86, 9.00 (共にs, 合わせて1H), 9.38 (s, 1H)

マスペクトル:  $m/z$  436 ( $[M+1]^+$ )

## 【0134】実施例33

N-tert-ブトキシカルボニル-L-チロシン N-ベンジル-N-メチルアミド

## 【0135】理化学的性状;

元素分析値 ( $C_{21}H_{25}N_2O_4 \cdot 0.1H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	68.41	7.36	7.25
実験値	68.24	7.47	7.16

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.41, 1.43 (共にs, 合わせて9H), 2.66, 2.84 (共にs, 合わせて3H), 2.92 (d, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.23~4.87 (m, 4H), 5.41 (brs, 1H), 6.62~6.74 (m, 2H), 6.90~7.36 (m, 7H),

マスペクトル:  $m/z$  385 ( $[M+1]^+$ )

## 【0136】実施例34

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-メチルアミド

## 【0137】理化学的性状;

元素分析値 ( $C_{15}H_{21}N_2O_3 \cdot 0.2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	63.90	8.01	9.94
実験値	63.83	7.94	9.86

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.38 (s, 9H), 2.70 (d, 3H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.03 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.34 (q, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.26 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.21 (br d, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.07~7.41 (m, 5H)

マスペクトル:  $m/z$  279 ( $[M+1]^+$ )

## 【0138】実施例35

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンズヒドリルアミド

## 【0139】理化学的性状;

融点 150~154℃

元素分析値 ( $C_{27}H_{30}N_2O_3$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.32	7.02	6.51
実験値	75.27	7.09	6.45

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.40 (s, 9H), 3.05 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ), 3.12 (s, 1

元素分析値 ( $C_{24}H_{24}N_2O_2 \cdot 0.2H_2O$ として)

32

H), 4.38 (dt, 1H), 4.95~5.04 (m, 1H), 6.11, 6.20 (共にs, 合わせて1H), 6.46~6.56 (m, 1H), 6.94~7.32 (m, 15H),

マスペクトル:  $m/z$  431 ( $[M+1]^+$ )

## 【0140】実施例36

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-(2-メトキシベンジル)-N-メチルアミド

## 10 【0141】理化学的性状;

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.40, 1.41 (共にs, 合わせて9H), 2.69, 2.78 (共にs, 合わせて3H), 2.98~3.00 (m, 2H), 3.77, 3.79 (共にs, 合わせて3H), 4.40~4.58 (m, 2H), 4.87, 5.08 (共にq, 合わせて1H,  $J=7\sim8\text{Hz}$ ), 6.81~7.00 (m, 3H), 7.16~7.28 (m, 5H)

マスペクトル:  $m/z$  399 ( $[M+1]^+$ )

## 【0142】実施例37

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド200mgとトリフルオロ酢酸5mlの混合物を室温で20分間攪拌し、反応液の溶媒を留去した。残留物に水を加え、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム水溶液を加え、液性をアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にメチレンクロライド10mlとトリエチルアミン0.113mlを加え、氷-メタノール冷却下、ベンゾイルクロライド114mgとメチレンクロライド1mlの混合物を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物を薄層クロマトグラフィーに付し、ヘキサノン-酢酸エチル(2:1)の混液で展開し、N-ベンゾイル-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド184mgを得た。

## 【0143】理化学的性状;

40

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.65	6.54	7.45
実験値	76.64	6.58	7.08

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub> 中, TMS 内部標準):

δ: 2.72, 2.88 (共に s, 合わせて 3H), 3.15, 3.18 (共に d, 合わせて 2H, J=7Hz), 4.30~4.75 (m, 2H), 5.31~5.56 (m, 1H), 6.95~7.61 (m, 14H), 7.70~7.87 (m, 2H)

マスペクトル: m/z 373 ([M+1]<sup>+</sup>)

以下, 同様にして実施例 38~42 の化合物を得た。

#### 【0144】実施例 38

N-エトキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

【0145】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.19	7.13	8.19
実験値	70.13	7.14	8.16

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.21, 1.23 (共に t, 合わせて 3H, J=7Hz), 2.63, 2.84 (共に s, 合わせて 3H), 2.99, 3.03 (共に d, 合わせて 2H, J=7Hz), 3.95~4.54 (m, 4H), 4.70~5.03 (m, 1H), 5.42~5.60 (m, 1H), 6.92~7.40 (m, 10H),

マスペクトル: m/z 340 (M<sup>+</sup>)

#### 【0146】実施例 39

N-ピバロイル-L-フェニルアラニン N-ベンズヒドリル-N-メチルアミド

【0147】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.17	7.59	6.43
実験値	77.22	7.64	5.97

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.08, 1.17 (共に s, 合わせて 9H), 2.63, 2.71 (共に s, 合わせて 3H), 2.97~3.14 (m, 2H), 5.23~5.34 (m, 1H), 6.33, 6.59 (共に d, 合わせて 1H, J=8Hz), 6.98~7.32 (m, 15H)

マスペクトル: m/z 429 ([M+1]<sup>+</sup>)

#### 【0148】実施例 40

N-(1-アダマンチル)カルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンズヒドリル-N-メチルアミド

【0149】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	80.31	7.57	5.51
実験値	80.32	7.78	5.29

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.66~1.74 (m, 7H), 1.84 (m, 5H), 1.99~2.03 (m, 3H), 2.62, 2.69 (共に s, 合わせて 3H), 2.96~3.12 (m, 2H), 5.23~5.28 (m, 1H), 6.28, 6.53 (共に d, 合わせて 1H, J=8Hz)

6.93~7.32 (m, 15H)

マスペクトル: m/z 507 ([M+1]<sup>+</sup>)

#### 【0150】実施例 41

N-イソプロピルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

【0151】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.16	7.39	7.90
実験値	70.87	7.48	7.89

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.18~1.23 (m, 6H), 2.63, 2.84 (共に s, 合わせて 3H), 2.97~3.03 (m, 2H), 4.16, 4.36, 4.40, 4.60 (すべて d, 合わせて 2H, J=14~16Hz), 4.80~4.95 (m, 2H), 5.44, 5.54 (共に d, 合わせて 1H, J=9Hz), 6.97~7.30 (m, 10H),

マスペクトル: m/z 354 (M<sup>+</sup>)

#### 【0152】実施例 42

N-シクロベンチルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン N-ベンズヒドリル-N-メチルアミド

【0153】理化学的性状;

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.29	7.06	6.14
実験値	76.10	7.04	6.10

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.55~1.83 (m, 8H), 2.58, 2.69 (共に s, 合わせて 3H), 2.96~3.09 (m, 2H), 4.96~5.08 (m, 2H), 5.39, 5.54 (共に d, 合わせて 1H, J=9~10Hz), 6.90~6.92 (m, 2H)

マスペクトル: m/z 456 (M<sup>+</sup>)

#### 【0154】実施例 43

50 L-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

35

ド300mg, メチレンクロライド10mlの溶液に,  
氷冷下 t-ブチルイソシアネート200mgとメチレン  
クロライド5mlの溶液を加え, 室温で4時間攪拌し  
た。反応液に酢酸エチル50mlを加え, 10%クエン  
酸水溶液, 水で順次洗った後, 無水硫酸マグネシウムで  
乾燥し, 溶媒を減圧下に留去して, N-(N-tert-  
ブチルカルバモイル)-L-フェニルアラニン N-  
ベンジル-N-メチルアミン290mgを得た。

【0155】理化学的性状: 核磁気共鳴スペクトル  
(CDCl<sub>3</sub>中, TMS内部標準):

36

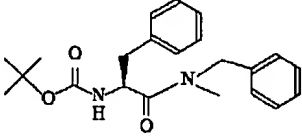
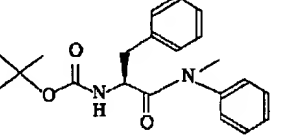
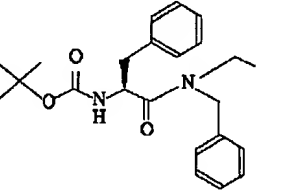
$\delta$ : 1.25, 1.28 (各々s, 合わせて9H),  
2.69, 2.80 (各々s, 合わせて3H), 3.0  
~3.1 (m, 2H), 4.39, 4.58 (d, 2  
H), 5.14 (m, 1H), 6.8~7.3 (m, 1  
0H)

マスペクトル: m/z 368 ([M+1]<sup>+</sup>)

以下, 表2~15に, 上記製造例, 参考例および実施例  
により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

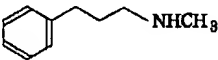
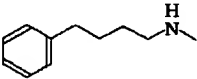
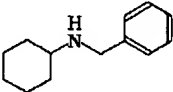
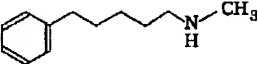
【0156】

\*10 【表2】

製造例番号	化学構造式
1	
2	
3	

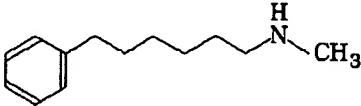
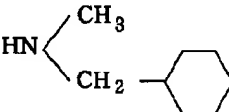
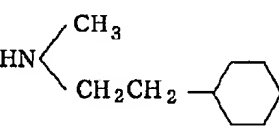
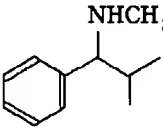
【0157】

【表3】

参考例番号	化 学 構 造 式
1	
2	
3	
4	

【0158】

【表4】

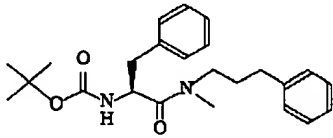
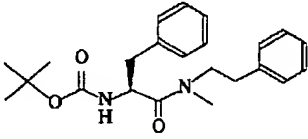
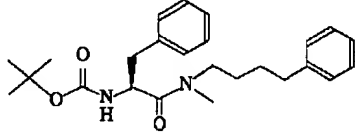
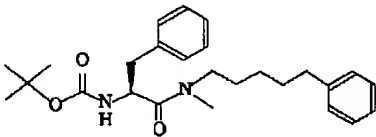
参考例番号	化 学 構 造 式
5	
6	
7	
8	

【0159】

【表5】

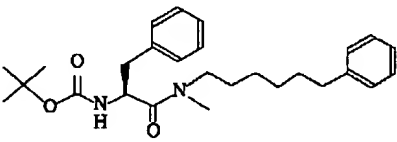
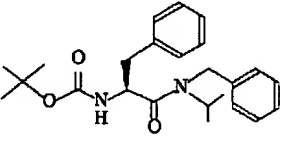
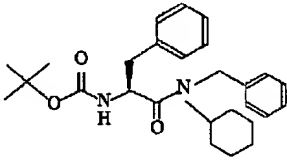
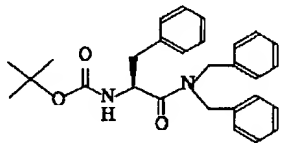
41

42

実施例番号	化 学 構 造 式
1	
2	
3	
4	

【0160】

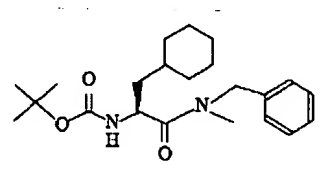
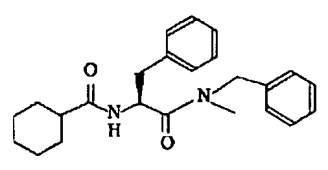
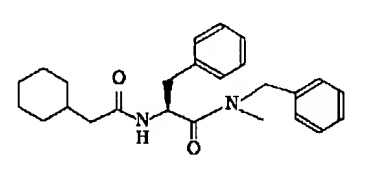
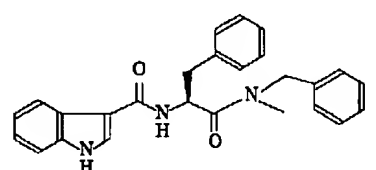
【表6】

実施例番号	化 学 構 造 式
5	
6	
7	
8	

【0161】

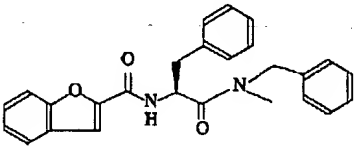
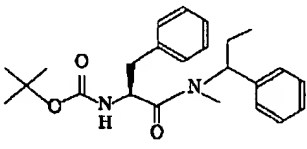
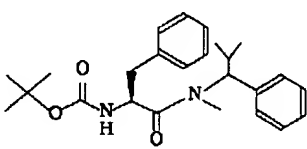
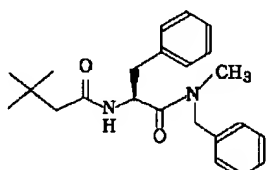
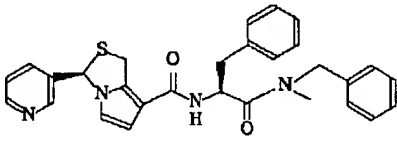
【表7】



実施例番号	化 学 構 造 式
9	
10	
11	
12	

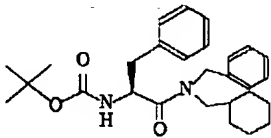
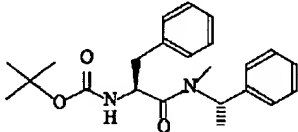
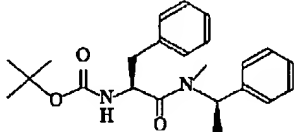
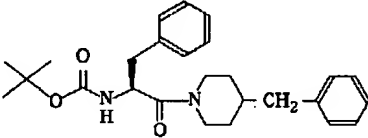
【0162】

【表8】

実施例番号	化 学 構 造 式
13	
14	
15	
16	
17	

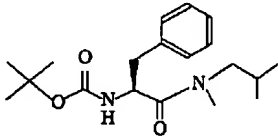
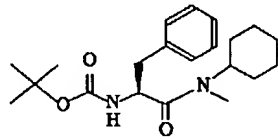
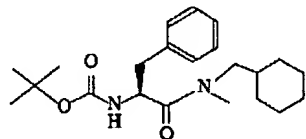
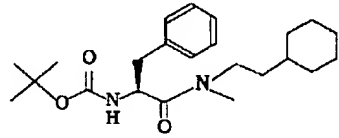
【0163】

【表9】

実施例番号	化学構造式
18	
19	
20	
21	

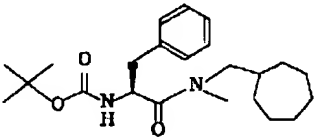
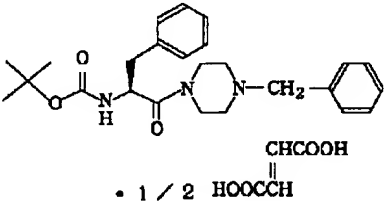
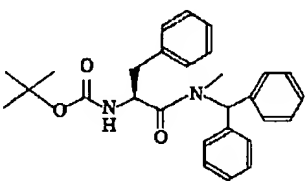
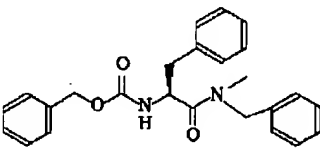
【0164】

【表10】

実施例番号	化 学 構 造 式
22	
23	
24	
25	

【0165】

【表11】

実施例番号	化 学 構 造 式
26	
27	 <p>• 1 / 2 HOOCCH</p>
28	
29	

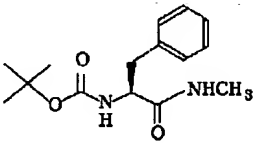
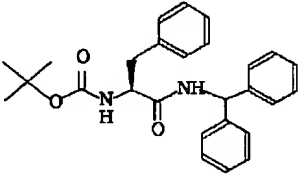
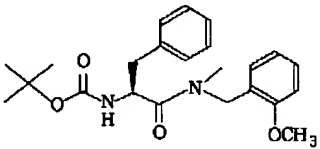
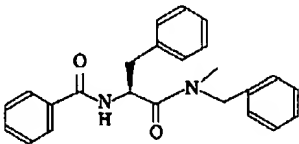
【0166】

【表12】

実施例番号	化 学 構 造 式
30	
31	
32	
33	

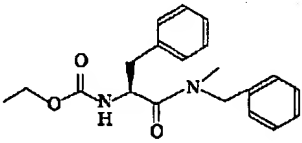
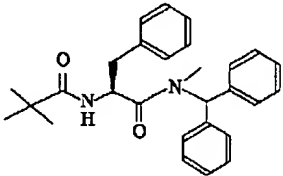
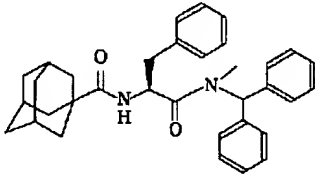
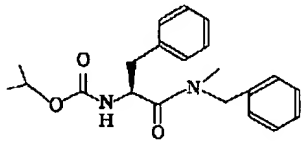
【0167】

【表13】

実施例番号	化 学 構 造 式
34	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@H](Cc1ccccc1)C(=O)NC</chem>
35	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@H](Cc1ccccc1)C(=O)N(Cc2ccccc2)c3ccccc3</chem>
36	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@H](Cc1ccccc1)C(=O)N(Cc2ccc(OC)cc2)</chem>
37	 <chem>O=C(N[C@H](Cc1ccccc1)C(=O)N(Cc2ccccc2))C(=O)c3ccccc3</chem>

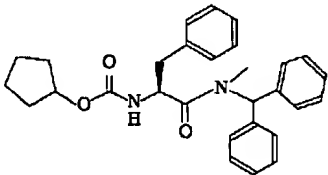
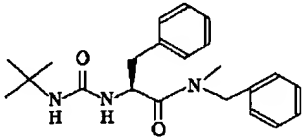
【0168】

【表14】

実施例番号	化 学 構 造 式
38	
39	
40	
41	

【0169】

【表15】

実施例番号	化 学 構 造 式
42	
43	



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F. I	技術表示箇所
C 0 7 C 271/22		6917-4H		
275/42		6917-4H		
C 0 7 D 209/18		9283-4C		
277/66				
307/81				
417/04		9051-4C		